

## TALIDOMIDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Manuel Fernando Queiroz dos SANTOS JR. \*  
Clovis LOMBARDI \*\*  
Walter BELDA \*\*\*

RESUMO — Procedeu-se a uma revisão bibliográfica extensiva sobre a talidomida, em seus aspectos farmacológicos, metabólicos, teratogenicidade e especialmente quanto às suas aplicações terapêuticas em Dermatologia, destacando-se o uso na reação hansênica.

**Palavras chave:** Hanseníase. Reação Hansênica. Talidomida. Terapêutica.

### 1 INTRODUÇÃO

De modo cauteloso, observam-se perspectivas promissoras na recuperação da talidomida ao abrirem-se oportunidades de seu uso em patologias menos marginalizadas do que a hanseniase. Passadas duas décadas da comoção mundial causada pelos efeitos teratogênicos atribuídos à droga, sua reabilitação teve início, há cerca de quinze anos, com o notável efeito terapêutico sobre os fenômenos que compõem a reação hansênica.

Parece-nos, pois, pertinente, a título de consolidação dos relatos dos últimos vinte anos, não só um resumo de suas propriedades como um levantamento, tão completo quanto possível, da literatura nacional e internacional. Pretendemos assim oferecer aos interessados um suporte bibliográfico suficiente e atualizado.

### 2 FARMACOLOGIA — MODO DE AÇÃO

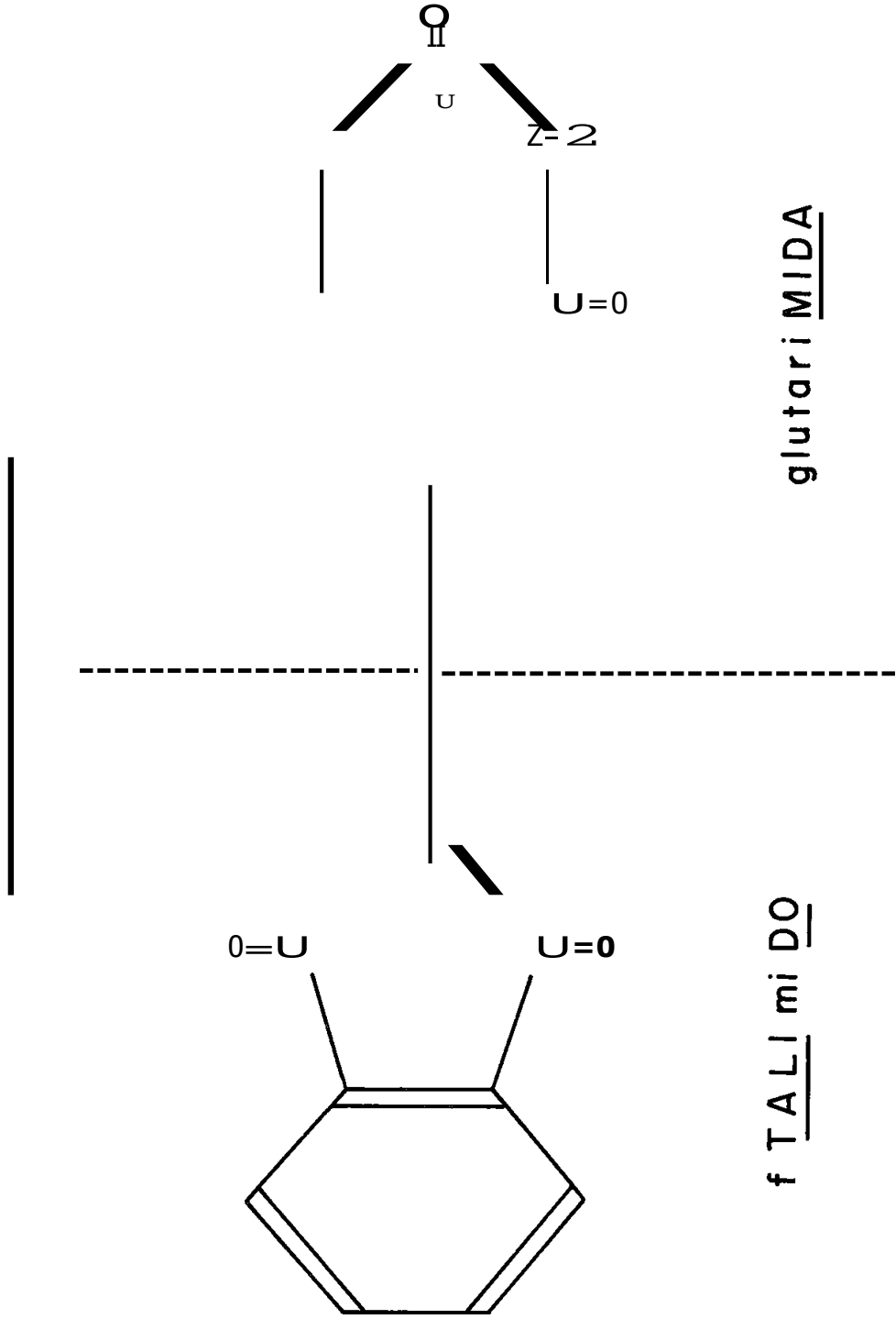
A talidomida, *α* — ftalimidoglutarimida (fig.), foi sintetizada na Alemanha Ocidental em 1953. Constitui o único sedativo sintético derivado de um aminoácido natural, o ácido glutâmico. É instável em solução e a 37°C hidroliza-se espontaneamente, revelando doze metabólitos, entre os quais o ácido ftálico e o ácido glutâmico.

Após ingestão, em cerca de 4 horas são atingidos os níveis séricos máximos e a distribuição se faz homogeneamente por todos os tecidos. A absorção se dá no trato intestinal, sendo da ordem de 40%; os 60% restantes são eliminados "in natura" pelas fezes. A fração absorvida é eliminada, sob forma de metabólitos, pelas vias urinárias. Tanto a talidomida como seus metabólitos atravessam a barreira placentária, apresen-

(\*) Auxiliar de Ensino do Departamento de Epidemiologia (Área de Dermatologia Sanitária) da Faculdade de Saúde Pública da USP e Médico — Dermatologista da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

(\*\*) Professor Assistente do Departamento de Epidemiologia (Área de Dermatologia Sanitária) da Faculdade de Saúde Pública da USP e Médico Sanitarista da Divisão de Hansenologia e Dermatologia Sanitária da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

(\*\*\*) Professor Assistente Doutor responsável pela Área de Dermatologia Sanitária do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP e Diretor do Instituto de Saúde da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.



tando concentrações sangüíneas equivalentes na mãe e no feto.

A toxicidade aguda é extremamente baixa a ponto de tornar difícil a determinação da DL 50. Em camundongos, este valor é superior a 5g/kg, contrastando nitidamente com a DL 50 dos barbitúricos, com valor igual a 0,27g/kg.

Altas doses de talidomida, ingeridas acidentalmente ou em tentativa de suicídio, não revelaram ação depressiva cardíoro-respiratória.

Os ensaios farmacológicos iniciais, realizados em animais, configuravam a talidomida como sedativo de características peculiares, distante dos barbitúricos, hidantoinicos e mesmo de outros derivados do ácido glutâmico. Nas doses empregadas não provocou excitação prévia à sedação, inco- ordenação motora, convulsões, narcose, etc.

Tendo-se em conta que o ácido glutâmico é molécula de fundamental importância em diversos processos metabólicos, intervindo, por exemplo, na transaminação, no ciclo do ácido cítrico, no metabolismo do ácido Eólico e do ácido- $\gamma$ -aminobutírico, poderia se explicar a ação da talidomida, a nível molecular, por seus metabólitos, derivados não naturais do ácido glutâmico, que competiriam no metabolismo de seus correspondentes naturais, bloqueando enzimas e coenzimas.

Por outro lado admite-se que a talidomina tenha ação antiinflamatória por mecanismo de imunodepressão, ou via polimorfonucleares ou ainda por via prostaglandinas.

O efeito imunodepressor da talidomida é nítido no prolongamento da longevidade de enxertos cutâneos homólogos e na inibição da blastogênese em cultura de tecidos. Na reação hansênica, indicação quase obrigatória da droga, e cujo modelo imunológico é o fenômeno de Arthus, o mecanismo da ação imunodepressora seria exclusivo, pe -

culiar, interferindo na formação dos complexos antígeno-anticorpo que, ativamente o complemento, provocam a vasculite alérgica.

Experiências em ratos com tumores hormônio-dependentes, levam a admitir um efeito da talidomida sobre o eixo hipófise-suprarrenal. Com relação à ação da droga na reação hansênica os ensaios clínicos não permitem comprovar tal efeito.

Dado seu excelente efeito sedativo e antiemético e satisfeitos os padrões toxicológicos exigidos na época, a droga foi colocada no mercado sem exigência de prescrição médica. Sua popularização se fez rapidamente em muitos países do globo, inclusive no Brasil.

### 3 EFEITOS COLATERAIS — TERATOGENICIDADE

Está bem estabelecido que um ovo geneticamente normal pode, sob ação de uma causa exógena, dar origem a um ser anormal; esta causa pode ser de natureza física (radiação ionizante, anemia, etc.), nutricional (vitaminas, aminoácidos, etc.), infecto-parasitária (rubéola, toxoplasmose, etc.) e medicamentosa.

Por outro lado, está comprovado que a talidomida atravessa a barreira placentária, exibindo concentrações sangüíneas elevadas no produto conceptual.

No início da década de 60, foi observado na Alemanha Ocidental um significativo aumento da incidência de malformações, habitualmente raras, dos membros superiores e inferiores, denominadas dismélías (amelias, micromelias e focomelias). Afastadas as possibilidades de aberrações cromossômicas, consangüinidade e incompatibilidade sangüínea, passou-se à pesquisa de um fator causal externo e, por investigações epidemiológicas, observou-se que cerca de 50% das mães de crianças malformadas haviam consumido talidomida, como antiemético e sedativo,

entre a 3 e a 8 .a semana de gestação Em seguida, foram comunicados casos semelhantes em diversos países, onde a droga havia sido comercializada, caracterizando-se depois de 2 ou 3 anos uma verdadeira epidemia da "Síndrome Teratogênica da Talidomida", produzindo crianças viáveis, gravemente incapacitadas, porém intelectualmente normais.

A droga foi então sumariamente proscrita e a divulgação de suas conseqüências levou a uma onda de indignação e repulsa coletiva só comparável à provocada pelas explosões atômicas de Hiroshima e Nagasaki.

Passado o primeiro impacto, ficou a lição de que os ensaios farmacológicos usados para a experimentação de drogas, em terapêutica humana, não vinham sendo suficientemente abrangentes e rigorosos para propiciar uma margem de segurança razoável ao consumidor, em especial no que diz respeito à toxicidade para o embrião.

As implicações psicológicas e sociais da educação destas crianças mal- formadas e os inúmeros problemas deontológicos e jurídicos surgidos, levaram à adoção de uma "ética farmacológica" mais rigorosa, desde então.

A explicação do mecanismo de ação teratogênica da talidomida ainda é obscura, sabendo-se, porém, que ocorre entre o 27.º e o 40.º dia de gestação.

Em bases imunogenéticas, se considerarmos o feto como um homo-enxerto sobre a mãe, é admissível que uma droga fortemente imunodepressora permita a um feto, malformado por outras razões, ir a termo.

Por outro lado, admitindo-se um denominador comum entre as ações teratogênica e neurotóxica da droga, uma neuropatia periférica a nível dos gânglios

Um paralelo entre as ações terapêutica e teratogênica da talidomida sempre foi tentado, quer a nível molecular, quer a nível imunológico. Até o momento, o que se sabe é que nenhum dos metabólitos conhecidos da talidomida mostrou-se teratogênico em animais, e que todos os seus derivados sintéticos, que apresentam ação terapêutica na reação hansênica, apresentam também ação teratogênica em animais.

Quanto aos outros efeitos colaterais da droga a maior experiência adquirida nestes anos é em adultos de ambos os sexos portadores de reação hansênica. Nas doses e esquemas habitualmente utilizados, observou-se: sonolência, obstipação intestinal, erupção cutânea, edema dos membros inferiores, secura das mucosas, etc. Em geral, estes efeitos são de intensidade discreta, não obrigando a suspensão da droga.

Uma ação neurotóxica periférica da droga parece ocorrer após o uso prolongado, como sedativo, em indivíduos sem outras patologias ; nos doentes com reação hansênica tratados com talidomida a experiência é inconclusiva porque a própria doença provoca uma neuropatia periférica.

#### 4 EMPREGO NA REAÇÃO HANSENICA

A reação hansênica é intercorrência habitual na hanseniase virchowiana, com variações extremas quanto a sintomatologia, freqüência, duração e gravidade. Os casos mais persistentes ou de maior intensidade podem levar o paciente a situações graves. Muito embora até 1964 as soluções terapêuticas para estas intercorrências constituíssem problema inquietante na hanseniase, perguntamos ainda se terá sido por mero acaso que, no auge da psicose teratogênica mundial, a talidomida foi utilizada como

De qualquer modo, e porque não dizer providencialmente, o resultado obtido foi espetacularmente favorável, motivando a seguir um número elevado de ensaios terapêuticos em diversos países. Os resultados destes trabalhos acabaram por reabilitar a talidomida de sua saga de droga maldita, ao menos no âmbito dos doentes, familiares e pessoal de saúde ligados à hanseníase.

O número de relatos existentes sobre o assunto é muito elevado. Compilada a experiência publicada de 15 anos, em cerca de 4.500 pacientes virchowianos de 26 países, observou-se o seguinte :

- Em 99% dos casos a droga é efetiva, provocando uma regressão da temperatura e dos sintomas subjetivos em 24-48 hs.
- As doses utilizadas foram de 200 a 400mg/dia para o ataque e de 50 a 100mg/dia para manutenção.
- O tempo de tratamento foi muito variável, ficando num termo médio de cerca de uma semana.
- Além da reação hansênica clássica completa, todos os equivalentes reacionais (iridociclite, orquiepididimite, adenite, neurite) beneficiaram-se da terapêutica, embora em intensidade e prazos variáveis.
- A talidomida não tem ação antibacteriana e, portanto, não influi sobre o quadro específico da hanseníase.
- O uso prévio de corticóides como tratamento do surto reacional parece retardar o tempo de ação da talidomida.
- Em geral, não há necessidade de suspensão do tratamento sulfônico específico durante o tratamento com talidomida.
- Não se observaram fenômenos de "rebound", dependência ou resistência à droga.
- Não se observaram alterações laboratoriais importantes nos ensaios realizados.

- Os efeitos colaterais foram discretos, não obrigando a suspensão da medicação.
- Ao que parece a utilização da talidomida impede o aparecimento de novos surtos reacionais.
- Obviamente deve-se assegurar métodos contraceptivos em todas as mulheres em idade fértil sob ação da talidomida.

Deve-se ter presente que a indicação precisa da talidomida é para a reação hansênica, fenômeno que acompanha a hanseníase virchowiana que, ao contrário do que afirmam os autores anglo-saxões, não se resume a um quadro cutâneo de eritema nodoso ou polimorfo. Nos fenômenos reacionais da forma tuberculóide e nas neurites a ação da talidomida é discutível.

## 5 EMPREGO EM OUTRAS DERMATOSES

Trabalhos isolados vêm mostrando, nos últimos anos, resultados favoráveis do emprego da talidomida, em diversas dermatoses, até então com problemas terapêuticos, como por exemplo, o prurigo nodular de Hyde, o prurigo actinico, a erupção polimorfa à luz, a doença de Weber Christian (paniculite recorrente não supurativa) e a estomatite aftóide necrótica recorrente.

Mais recentemente, casuísticas maiores têm revelado excelentes resultados da talidomida no Lupus Eritematoso Discóide,

Esta tendência crescente da utilização da talidomida num espectro mais amplo de patologias cutâneas, além de talvez vir a esclarecer processos importantes ligados ao seu mecanismo de ação, poderá reabilitar para a terapêutica a droga mais teratogênica até hoje conhecida. Importa contudo ter presente seu potencial teratogênico e, assim, ou não usá-la ou cercar-se de cuidados pertinentes quando se trata de paciente de sexo feminino em idade fértil.

**Agradecimentos**

Agradecemos à Bibliotecária Carmen Cam-

pos Arias pela valiosa colaboração no levantamento bibliográfico.

**ABSTRACT** — This article provides an extensive revision of the specific literature about pharmacological, metabolic and teratogenic aspects of thalidomide, with special emphasis to its therapeutic employment in Dermatology, focusing its effects in the hansenic reaction.

**Key words:** Hanseniasis. Hansenic reaction. Thalidomide. Therapy.

**BIBLIOGRAFIA**

## 2. Farmacologia. Modo de Ação

- BACH, A. et al. Studies on the possible anti-neoplastic effect of thalidomide. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 59:491-499, 1963.
- BORE, P.J. et al. Effects of thalidomide on survival of skin homografts in rabbits. *Lancet*, 1:1240-1241, 1966.
- BURLEY, D.M. Is thalidomide to blame? *Brit. Med. J.*, 1:130, 1961.
- CALVO, R. & MUCKTER, H. Sur le mécanisme d'action de la thalidomide et autres imides cycliques dans la réaction lépreuse. *Acta Leprol.* (48/49):27-29, 1972.
- CERRUTI, M.P.; BORRONE, C.; TAMBUSI, A.M. Ricerche sperimentali sull'effetto dell'imide dell'acido N-ftalil-glutammico (Talidomide) sulla sintesi degli anticorpi. Risposta all'iniezione di albumina umana. *Minerva Pediatr.*, /5:1392-1394, 1963.
- DUKOR, P. et al. Immunosuppression by thalidomide. *Lancet*, 1:569-570, 1967.
- FABRO, S. et al. The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalidomide and its metabolites. *Brit. J. Pharmacol.*, 25:352-362, 1965.
- FAIGLE, J.W. The metabolic fate of thalidomide. *Experientia*, 18(9):389-397, 1962.
- FIELD, E.O. et al. Effect of thalidomide on the graft vs host reaction. *Nature*, 211: 1308-1310, 1969.
- GOIHMAN-YAHR, M. et al. Significance of neutrophil activation in reactional lepromatous leprosy: effects of thalidomide in vivo and in vitro. Activation in adjuvant disease. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.*, 57(4):317-332, 1978.
- GUSDON Jr., J.P. et al. Effect of thalidomide on the antibody response. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 100:952-956, 1968.
- HANAUSKE-ABEL, H. & GUNZLER, V. Inhibition of human prolyl hydroxylase as common biochemical denominator of the non-sedative effects of thalidomide in man. *Int. J. Lepr.*, 46:449, 1978.
- HASTINGS, R.C. Mechanism of halidomide action in HD. *Star*, 94 (2) :1,15, 1974.
- HELLMANN, K.; DUKE, D.I.; TUCKER, D.F. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2 (5463):687-689, 1965.
- KUNS, W.K. & MUCKTER, H. N-Phthalylglutaminsäureimid. *Arzneimittelforsch.*, 6: 426-430, 1956.
- LOCKER, D.; SUPERSTINE, E.; SULMAN, F.G. The mechanism of the push and pull principle. 8. Endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therm.*, 194:39-55, 1971.
- OGILVIE, J.W. et al. The effect of thalidomide on the immune response. *Fed. Proc.*, 27:494, 1968.
- OLIVEIRA e SILVA, C. et al. Influência da talidomida sobre os linfócitos circulantes na hanseníase virchowiana. *Bol. Div. Nac. Lepra*, 29:77-84, 1973.
- SCHUMACHER, H.; SMITH, R.L.; WILLIAMS, R.T. The metabolism of thalidomide: the fat of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. *Brit. J. Pharmacol.*, 25:338-351, 1965.
- SCHUMACHER, H.; SMITH, R.L.; WILLIAMS, R.T. The metabolism of thalidomide: the spontaneous hydrolysis of thalidomide in solution. *Brit. J. Pharmacol.*, 25:324-337, 1965.
- SHĚSKIN, J. Influencia de la talidomida, esteroides, analgésicos y placebos sobre

- la velocidad de la conducción motora en la neuritis cubital reaccional. *Med. Cut.*, 4(5):459-464, 1970.
- SOMERS, G.F. Pharmacological properties of thalidomide (alfaphthalamide glutarimide) a new sedative hypnotic drug. *Brit. J. Pharmacol.*, 15:111-116, 1960.
- SOUZA, L.P. Thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2 (5152):635, 1959.
- THOMAS, E.M. et al. Efeito da talidomida sobre os linfócitos e imunoglobulinas G.A e M no sangue circulante de pessoas normais. *Bol. Div. Nac. Dermat. Sanit.*, 34 (1/4):73-79, 1975.
- TURK, J.L. et al. Effect of thalidomide on the immunological response in local lymph nodes after a skin homograft. *Lancet*, 1: 1134, 1966.
- ULRICH, M.; SALAS, B.; CONVIT, J. Thalidomide activity in experimental arthus and anaphylactic reactions. *Int. J. Lepr.*, 89(2):131-135, 1971.
- WINTER, C.A. Nonsteroid anti-inflammatory agents. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 6:157-174, 1966.
- WOODYATT, P.B. Thalidomide. *Lancet*, 1: 750, 1962.
3. Efeitos colaterais. Teratogenicidade
- BARTHOLOMEW, A.A. Neuropathy after thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2(5266): 1570-1571, 1961.
- BOHM, R. & NITSCH, K. Another chance for thalidomide? *Lancet*, 1:92, 1966.
- BURLEY, D.M. Overdosage with thalidomide. *Med. World*, 98(1):26-28, 1960.
- CHEVENS, L.C.F. Neuropathy after thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2(5258):1025, 1961.
- CHEYMOL, J. Le drame du thalidomide. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 11(4):123-134, 1965.
- FIELD, K.W.G.H. Neuropathy after thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2:1084, 1961.
- FURLETON, P.M. et al. Neuropathy after intake of thalidomide. *Brit. Med. J.*, 2: 855-858, 1961.
- GOIHMAN-YAHR, M. et al. Autoimmune diseases and thalidomide. I. Experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis of the Guinea Pig. *Int. J. Lepr.*, 40(2):133-141, 1972.
- KELSEY, F.O. Events after thalidomide. *J. Dent. Res.*, 46:1201-1205, 1967.
- KERBELE, H. et al. Biochemical effects of drugs on the abnormal concepts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 123:252-262, 1965.
- LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1:272, 1962.
- LENZ, W. Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet*, 1:45, 1962.
- McCREIDIE, J. & McLEOD, J.G. Thalidomide and embryonic neuropathy. *Lancet*, 1 (7866):1111, 1974.
- MAGORA, A. et al. Controlled follow-up assessment of the effect of thalidomide upon the ulnar nerve in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 89(4):863-871, 1971.
- MELLIN, G.W. & KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy with case reports of congenital anomalies. *N. Engl. J. Med.*, 267(23):1184-1193, 1962.
- MELLIN, G.W. & KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy with case reports of congenital anomalies (Concluded) *N. Engl. J. Med.*, 267(24):1238-1244, 1962.
- MENGGONI, H.R. et al. Talidomida: droga teratogénica y su indicación en la reacción leprosa: esquema terapéutico. *Leprológia*, 14(2):194-206, 1969.
- MURAD, J.A. Moléculas teratogénicas. *Hospital*, 72:299, 1967.
- ROATH, S.; ELVES, M.W.; ISRAELS, M.C.G. Effects of thalidomide and its derivatives on human leucocytes cultured in vitro. *Lancet*, 1(7275):249-250, 1963.
- SABIN, T.D. Thalidomide neuropathy and leprosy neuritis. *Lancet*, 1(7849):165-166, 1974.
- SAGHER, F. & SHESKIN, J. Réaction lépreuse et thalidomide. *Etudes immunologiques. Acts Leprol.* (48/49):11-26, 1972.
- SHANNON, E.J.; MIRANDA, R.O.; HASTINGS, R.C. Inhibition of the novo antibody synthesis by thalidomide. *Int. J. Lepr.*, 46(1):120, 1978.
- SHESKIN, J. & SAGHER, F. Erupción tipo dermatitis herpetiforme en enfermos del mal de Hansen tratados con talidomida. *Rev. Leprol. Fontilles*, 7:229, 1968.
- TAUSSIG, H.B. A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *JAMA*, 180:1106, 1962.
- WEMAMBU, S.N.C. et al. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon. *Lancet*, 2:933935, 1969.

WOOLLAM, D.H.M. Principles of teratogenesis: mode of action of thalidomide. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 68(7) :497-501, 1965.

#### 4. Emprego na reação hansênica

ACEVES ORTEGA, R. Algunos hechos recientes en terapéutica dermatológica. Reacción leprosa y talidomida. Otros usos de las sulfonas. *Medicina*, 61(1119) :530537, 1971.

AITKEN, G. La thalidomide dans les états de réaction lépreux. Paris, 1968. / These/ 135p.

ALMEIDA, R. Considerações sobre o uso da talidomida na reação leprótica. *Rovisco Pais: rev. port. doença Hansen*, 11(4) : 365-369, 1972.

ARGUELLO PITT, L. et al. Acción de la talidomida en la reacción leprosa. *Leprologia*, 18(1):18-26, 1973.

BALISA, L.M. et al. La talidomida en los episodios reaccionales de la lepra. *Leprologia*, 14(2) :189-193, 1969.

BARBOSA, A. & ALMEIDA, B. A talidomida no tratamento da lepro-reação. *Rovisco Pais: rev. port. doença Hansen*, 8(28): 23-33, 1969.

BELDA, W. A talidomida no controle da dor nas neurites lepróticas. *Hospital*, 70(3): 231-237, 1966.

CAZORT, R.T. et al. A trial of thalidomide in progressive lepra reaction. *Curr. Ther. Res.*, 8:299-311, 1966.

CONVIT, J.; SOTO, J.M.; SHESKIN, J. Thalidomide therapy in the lepra reaction. *Int. J. Lepr.*, 35(4) :446-451, 1967.

CRAWFORD, C.L. Thalidomide in erythema nodosum leprosum. *Lancet*, 2(7839) :12011202, 1973.

DEGOS, R. et al. Action rapidement résolutive de la thalidomide sur les poussées de la lépre. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil.*, 78(5) :474-478, 1966.

DUPERRAT, B. et al. Hansen L: action de la thalidomide sur une poussée gravissime. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil.*, 78(3) : 291-292, 1971.

EMPLEO de la talidomida en la reacción leprosa. *Salud Publ. Mex.*, 18 (4) :777-779, 1976.

GAY PRIETO, J. Tratamiento de las reacciones leprosas con talidomida. *Med. Cut.*, 2:117, 1967.

GONZALEZ-BENAVIDEZ, J. & HERNANDEZ, G.E. Talidomida y reacción leprosa. In: CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGIA, 5, México, 1969. Memórias. México, 1970. p. 471-475.

HASTINGS, R.C. et al. Thalidomide in treatment of erythema nodosum leprosum. *Clin. Pharm. Ther.*, 11(4) :481-487, 1970.

ISLA CARANDE, E. Lepra y talidomida. *Actas Dermosifiliogr.*, 99(3/4) :139-200, 1968.

IYER, C.G.S. et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull. WHO*, 46(6):719-732, 1971.

KHRIKOU, N.A. Results of treatment of leprosy patients with thalidomide. *Sci. Works Lepr. Res. Inst.*, 9/14:88-90, 1976.

KLUKEN, N. & WENTE, W. Indications for thalidomide therapy for leprosy. *Int. J. Dermatol.*, 13 (1) :20-25, 1974.

LANGUILLON, J. Action de deux nouveaux produits: la thalidomide et le B.663 sur les formes réactionnelles de la maladie de Hansen. *C.R. Inst. Marchoux*, 10(2): 34-41, 1969.

LANGUILLON, J. Action de la thalidomide sur la réaction lépreuse. *Acts Leprol.*, (40/41) :51-55, 1970.

LANGUILLON, J. The effects of thalidomide on leprosy reaction. *Int. J. Lepr.*, 39 (2) : 590-592, 1971.

LA ROSA, P. & CASCIANO, A. Reazioni lebbrose e talidomide. *Minerva Dermat.*, 48(4) :166-168, 1968.

LATAPI, F.; SAÚL, A.; GÓMEZ-VIDAL, M. Talidomida en el tratamiento de la reacción leprosa: tres años de experiencia en México. *Gac. Med. Mere.*, 99(10) :917-930, 1969.

LAVALLE, P. Comentário oficial /Talidomida en el tratamiento de la reacción leprosa/ *Gac. Med. Mex.*, 99(10):930-931, 1969.

LEVY, L. et al. Treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide. *Lancet*, 2 (7824) :324-325, 1973.

LOVIO CARDE13AS, Z. et al. Empleo de la talidomida en la reacción leprosa. Estudio en la provincia de la Habana. *Bol. Hig. Epid.*, 12(2) :141-146, 1974.

MAGORA, A.; SHESKIN, J.; SAGHER, F. Motor conduction velocity test of the ulnar nerve in leprosy reaction under



- thalidomide therapy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 9, London, 1968. *Transactions. Int. J. Lepr.*, 86(4) : 624, 1968.
- MARQUES, B. & OPROMOLLA, D.V.A. Thalidomide in treatment of lepra reaction. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 9, London, 1968. *Transactions. Int. J. Lepr.*, 86(4) :637, 1968.
- MATTOS, O. & ALONSO, A.M. Treatment of leprosy reaction with thalidomide. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 9, London, 1968. *Transactions. Int. J. Lepr.*, 86(4):642-643, 1968.
- MELAMED, J. Acción de la talidomida en el tratamiento de la reacción leprosa. *Rev. Argent. Derm.*, 58(7): —, 1969.
- MERKLEN, F.P. et al. Deuce eas d'ineficacit  antireactionelle de la thalidomide dans la l pre. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syphiligr.*, 75:638, 1968.
- MOHR, W. Thalidomide in leprosy therapy. *Int. J. Lepr.*, 39(2):598-599, 1971.
- NETTO, L.S. Talidomida nas reaç es lepr ticas. *Rev. Bras. Med.*, 24 (9) :760-763, 1967.
- OCAMPO, J.C.; GATTI, J.C.; CARDAMA, J.E. Tratamiento de la lepra en reacc on. *Rev. Leprol. Fontilles*, 10(3) :269-280, 1975.
- OPROMOLLA, D.V.A.; LIMA, L.S.; MARQUES, M.B. A talidomida nos surtos agudos de lepra: eritema nodoso ou polimorfo. *Hospital*, 69(4) :191-208, 1966.
- OSSWALD, W. Reaç o leprosa e talidomida. *Rovisco Pais: rev. port. doença Hansen*, 7(24) :34-36, 1968.
- PEARSON, J.M.H. & VEDAGIRI, M. Treatment of moderately senere erythema nodosum leprosum with thalidomide — A double blind controlled trial. *Lepr. Rev.*, 40(2) :111-116, 1969.
- PETTIT, J.H.S. & WATERS, M.F.R. The etiology of erythema nodosum leprosum. *Int. J. Lepr.*, 35 (1) :1-10, 1967.
- RODRIGUEZ, E.; RAMIREZ, J.; YAMBAY, J. Talidomida en reacc on leprosa. *Dermatologia: rev. mex.*, 13 (2) :147-151, 1969.
- SAMPAIO, S.A.P. & PROENÇA, N. Tratamiento da reaç o lepr tica pela talidomida. *Rev. Paul. Med.*, 68:301, 1966.
- SAY)L, A. Reacc on leprosa y talidomida: resultados del tratamiento de 30 casos. *Prensa Med. Mex.*, 34(11/12) :403-409, 1969.
- SAUL, A. Talidomida en el tratamiento de la reacc on leprosa. Primeras observaciones en M xico. *Medicina: rev. mex.*, 47: 348-353, 1965.
- SAIYL, A. Talidomidodependencia y talidomidorresistencia. *Leprologia*, 19(2):253-260, 1974.
- SHESKIN, J. Fifty month's use of thalidomide in leprosy reaction. *Star*, 28(6) :3, 1969.
- SHESKIN, J. Further observation with thalidomide in lepra reaction. *Lepr. Rev.*, 86(4):183-185, 1965.
- SHESKIN, J. Incorporaci n de la talidomida al arsenal terap utico del mal de Hansen. *Actas Dermosifilogr.*, 60 (3/4) :57-72, 1969.
- SHESKIN, J. Influencia de la talidomida en la reacc on leprosa. *Derm. Venez.*, 4 (3/4) :210-221, 1964/1965.
- SHESKIN, J. Recent experience with thalidomide in Hansen's disease. *Int. J. Dermat.*, 9 (1) :56-58, 1970.
- SHESKIN, J. Study with nine thalidomide derivatives in lepra reaction. *Int. J. Dermat.*, 17:82-84, 1978.
- SHESKIN, J. Thalidomide in lepra reaction. *Int. J. Dermat.*, 14(8) :575-576, 1976.
- SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 6(3) :303-306, 1965.
- SHESKIN, J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years experience with thalidomide. *Int. J. Dermat.*, 19(6) :318-322, 1980.
- SHESKIN, J. & CONVIT, J. Results of a double-blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int. J. Lepr.*, 87(2) :135-146, 1969.
- SHESKIN, J. & CONVIT, J. Therapy of the lepra reaction with thalidomide. A double-blind study. *Hautarzt*, 17:548-549, 1965.
- SHESKIN, J. & SAGHER, F. Encuesta mundial sobre el use de la talidomida en la leporreacc on. *Med. Cut. Iber. Lat. Amer.*, 8 (1) :81-83, 1975.
- SHESKIN, J. & SAGHER, F. Five year's experience with thalidomide treatment in leprosy reaction. *Int. J. Lepr.*, 89 (2) : 585-588, 1971.
- SHESKIN, J. & SAGHER, F. The present status of thalidomide treatment in lepra reaction on leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 9, London,

1968. *Transactions. Int. J. Lepr.*, 86(4) : 637, 1968.
- SHESKIN, J. & SAGHER, F. Trials with thalidomide derivatives in leprosy reactions. *Lepr. Rev.*, 89(4) :203-206, 1968.
- SHESKIN, J. & ZAUBERMAN, H. Iridocyclitis in lepra reaction treated with thalidomide. *Lepr. Rev.*, 41(4) :233-236, 1970.
- SHESKIN, J. et al. Unsatisfactory results with thalidomide as a specific treatment for leprosy. *J. Med. Sci.*, 4:901-907, 1968.
- SWIFT, T.R. Thalidomide in erythema nodosum leprosum. *Lancet*, 2(7835) :966, 1973.
- TARABINI-CASTELLANI, G. Tratamiento de las leprorreacciones con talidomida. *Rev. Lepr. Fontilles*, 6(8) :719-723, 1967.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. Seis anos de experiencia con talidomida. *Rev. Lepr. Fontilles*, 8(5) :587-598, 1972.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Int. J. Lepr.*, 39 (2) :593-597, 1971.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. & CONTRERAS DUES AS, F. Primeros resultados del tratamiento de las leprorreacciones con talidomida. *Rev. Lepr. Fontilles*, 6(5) :449-455, 1966.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. & CONTRERAS DUERAS, F. Tratamiento de las leprorreacciones con talidomida. *Rev. Lepr. Fontilles*, 7(1) :1-21, 1968.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. & ROSTOLL, F. Thalidomide in treatment of leprosy reactions. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 9, London, 1968. *Transactions. Int. J. Lepr.*, 86(4): 644, 1968.
- TRIMIGLIOZZI, G. La thalidomide nelle "reazioni" lebbrose. *Gior. Ital. Dermat.*, 107:1353-1365, 1966.
- TRIMIGLIOZZI, G. Ulteriori osservazioni sull'impiego della thalidomide nelle "reazioni" lebbrose. *Gior. Ital. Dermat.*, 108: 223-228, 1967.
- VARGAS, S. Tratamiento actual de la reacción leprosa por talidomida. *Dermatologia: rev. mex.*, 15(3) :142-154, 1971.
- WATERS, M.F.R. An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr. Rev.*, 42(1):26-42, 1971.
- WATERS, M.F.R. Treatment of reactions in leprosy. *Lepr. Rev.*, 46(4) :337-341, 1974.

##### 5. Emprego em outras dermatoses

- BARBA RUBIO, J. & FRANCO MARTINEZ, F. Lupus eritematoso fijo: su tratamiento con talidomida. *Med. Cut. Iber. Lat. Amer.*, 5(4) :279-285, 1977.
- CALNAN, C.D. & MEARA, R.H. Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo) *Clin. Exp. Derm.*, 2:365-372, 1977.
- ERAVELLY, J. & WATERS, M.F. Thalidomide in *Weber-Christian disease*. *Lancet*, 1(8005):251, 1977.
- LONDOSO, F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int. J. Dermat.*, 12 (5) :326-328, 1973.
- MASCARO, J.M.; LECHA, M.; TORRAS, H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphthal and aphantosis. *Arch. Dermatol.*, 115(5): 636-637, 1979.
- MATTOS, O. Prurigo nodular de Hyde tratado com talidomida. *Bol. Div. Nac. Lepra*, 32(1):71-77, 1973.
- SANSOEN, M. et al. Thalidomide in the treatment of discoid lupus erythematosus (D.L.E.) *Ann. Dermatol. Venerol.*, 107 (6) :515-523, 1980.
- SAUL, A.; FLORES, O.; NOVALES, J. Polymorphus light eruption: treatment with thalidomide. *Aust. J. Derm.*, 17(1) : 17-21, 1976.
- SHESKIN, J. Zur Therapie des Prurigo nodulaires Hyde mit Thalidomid. *Hautartz*, 26:215-217, 1975.

Recebido para publicação em agosto de 1981; aceito para publicação em setembro de 1981.